

## 「SARS-CoV-2 感染のブースタータンパク質を発見！」

COVID19 パンデミックウイルスに対する創薬につながる可能性あり

名古屋大学大学院理学研究科の招へい准教授及び英国ブリストル大学生命科学部准教授の山内洋平率いるブリストル大学、オーストラリアクイーンズランド大学、エストニアタルトゥ大学、スイスチューリッヒ大学らからなる国際研究グループは、新型コロナウイルスの感染力を増幅させる第2の受容体、ニューロピリン1 (NRP1) を新たに発見しました。

COVID19 の原因ウイルスである SARS-CoV-2 はウイルス表面の突起状のスパイクタンパク質を使って細胞に接着し、感染しています。この研究は SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質がニューロピリン1と1対1で結合することを生化学・構造生物学的手法を用いて突き止めました。ウイルスがニューロピリン1を乗っ取ることによってウイルスの細胞内への侵入及び感染効率が上昇し、さらには細胞間でのウイルスの広がりを促進していることがわかりました。NRP1 拮抗薬や中和抗体を用いた実験ではウイルスの感染力を抑制することができることから、本研究では、COVID19 に対する新しい抗ウイルス薬の創造が期待されます。

本研究成果は、2020年11月13日付米国科学雑誌『サイエンス』に掲載されました。

本研究は、2020年度から始まった European Research Council (ERC) と MRC-AMED の支援のもとで行われたものです。

### 【ポイント】

- ・ SARS-CoV-2 の受容体 ACE2 とは異なる第 2 の受容体 NRP1 の発見。
- ・ ウイルスのスパイクタンパク質が NRP1 と結合することを X 線により構造解析。
- ・ NRP1 はウイルスの細胞への取り込みを促進し、細胞間での広がりも促進することを発見。
- ・ ヒト細胞で NRP1 の阻害剤を用いるとウイルスの感染力を低下させることができた。

### 【研究背景と内容】

SARS-CoV-2 は COVID19 パンデミックの原因ウイルスである。欧米各国での罹患者・死者数は日本国内のそれを大きく上回っており、COVID19 による英国の人口当たりの死者数は日本の 50 倍以上でありワクチンや抗ウイルス薬の創薬は急務である。

SARS-CoV-2 ウイルスが人に感染するためには ACE2 と呼ばれる受容体に結合する。この研究では第 2 の受容体ニューロピリン 1 (NRP1) を発見し、ウイルス表面のスパイクタンパク質と呼ばれる突起と結合することを見出した。さらにはこの NRP1 を阻害・拮抗することによって、ヒト細胞でのウイルスの感染力を抑制することができた。ヒトや動物に高病原性を起こすウイルスは NRP1 を乗っ取る可能性が高いと予想されるので、本発見は未知のパンデミックウイルスに対する対策を模索する上で鍵となる。

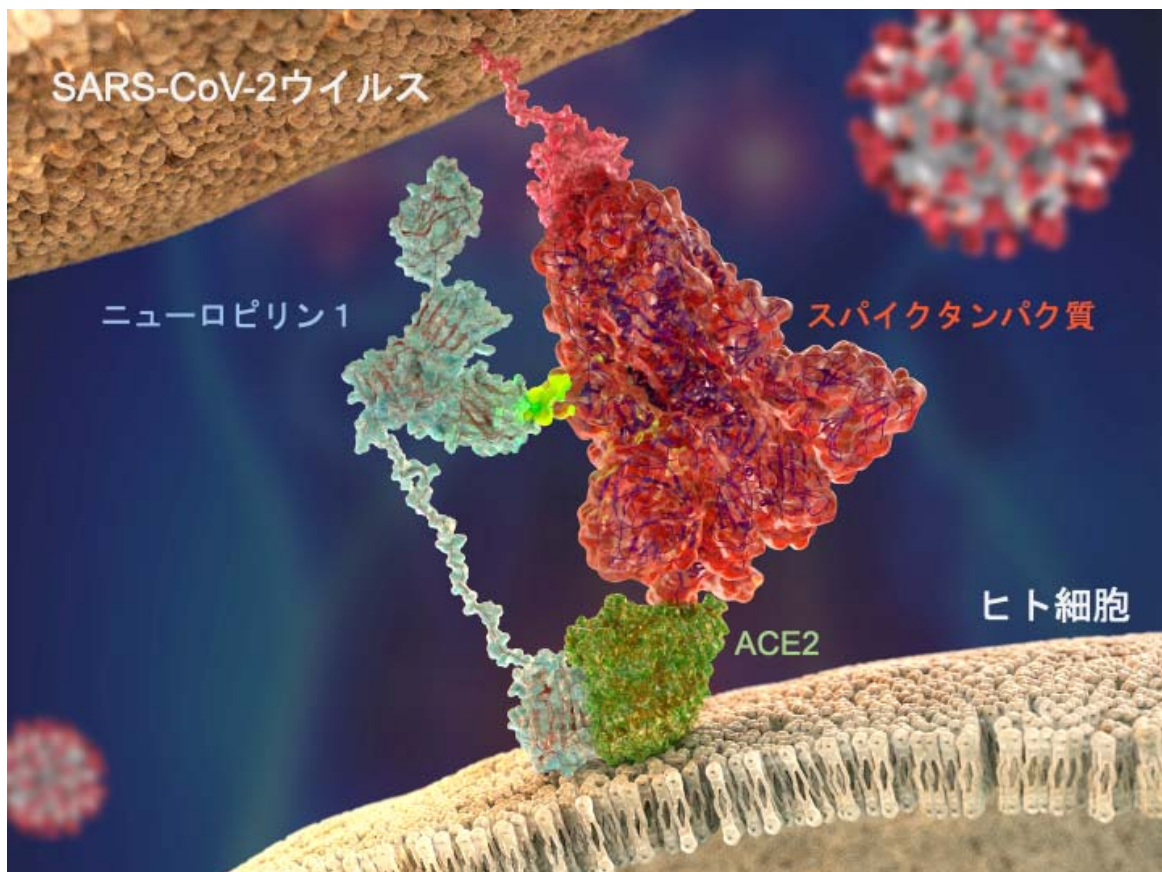


図 1 : SARS-CoV-2 ウイルス表面タンパク質であるスパイクタンパク質 (赤) がヒト細胞表面に存在するウイルスの受容体 ACE2 (緑) と第 2 の受容体ニューロピリン 1 (水色) と同時に結合している様子を模式的に描いたもの。ニューロピリン 1 と結合することでウイルスの細胞内取り込み、感染力が増幅することがわかった。



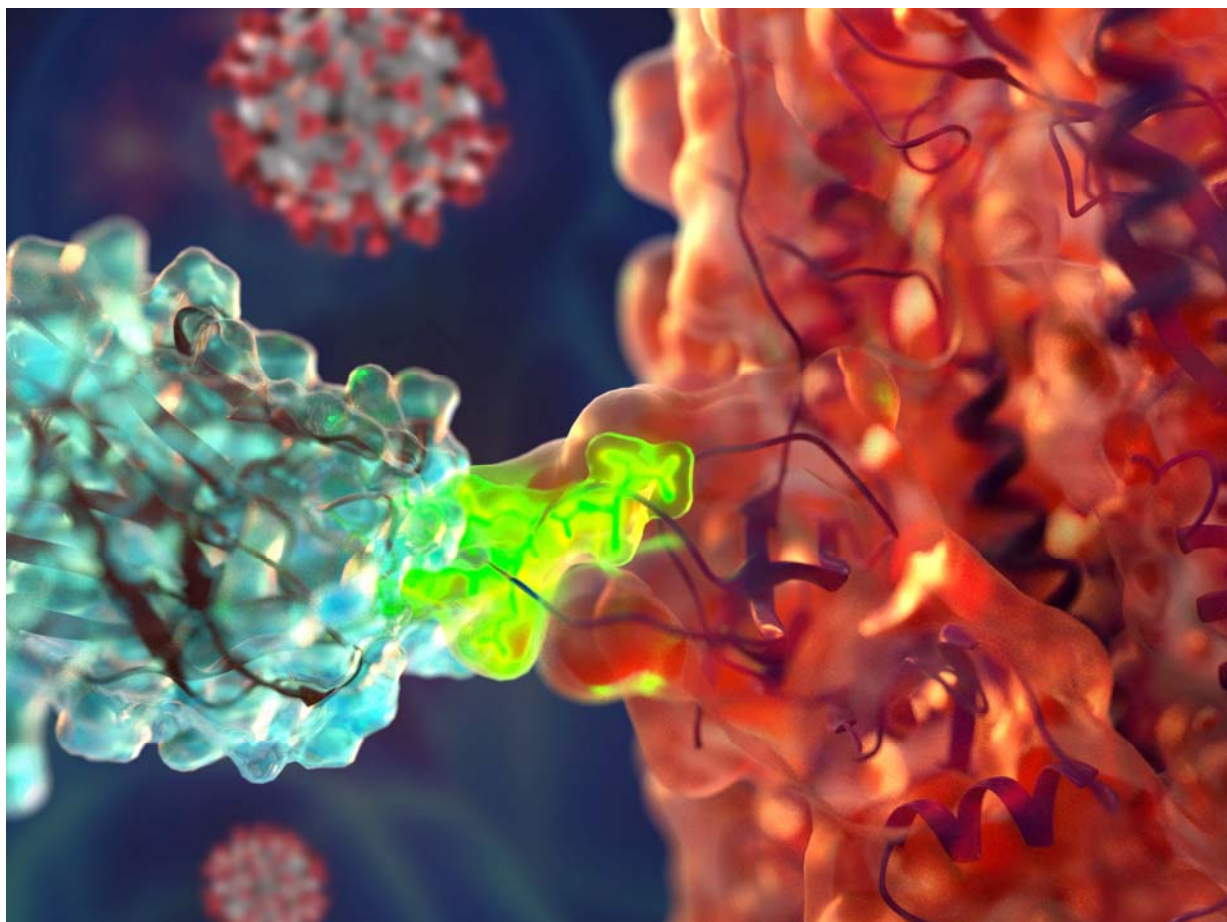
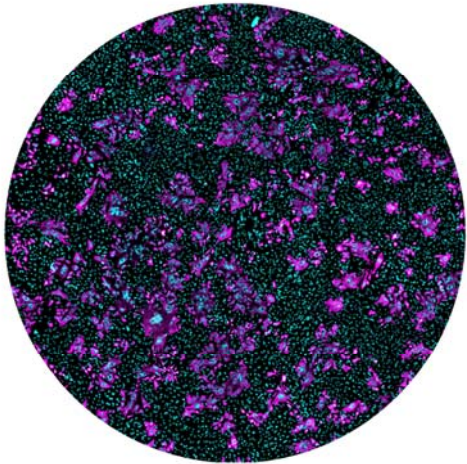
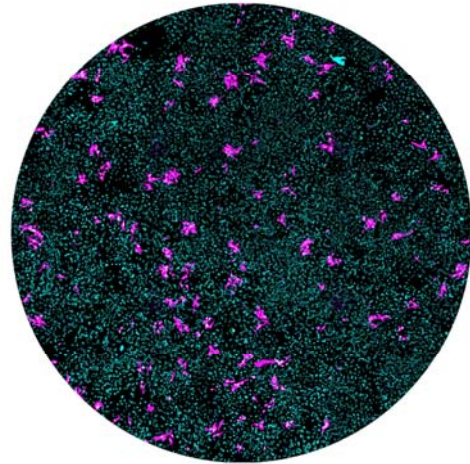


図2 : 図1に示したウイルスのスパイクタンパク質とニューロピリン1との結合を可能としている「C-end Rule motif」ペプチドを蛍光緑で示した。この結合を阻害する薬剤の抗ウイルス作用が将来的に期待される。

## SARS-CoV-2 感染細胞



通常状態



ニューロピリン1 阻害時

図3：ニューロピリン1 (NRP1)の阻害による SARS-CoV-2 感染効率の低下が見られた。感染細胞を紫色で、細胞の核を水色で示した。

\*本研究の動画『ニューロピリン1は SARS-CoV-2 ウイルスのブースター』を公開中です。

<https://www.youtube.com/watch?v=BGKER0Efb5s&feature=youtu.be>

### 【成果の意義】

COVID19 だけでなく、将来未知のパンデミックに応用の効く抗ウイルス薬の創造につながる可能性がある。

### 【用語説明】

ACE2 (アンジオテンシン変換酵素2) : SARS-CoV-2 ウイルスの受容体である。

NRP1 (ニューロピリン1) : 細胞表面受容体タンパク質で種々のリガンドと結合し、リガンドの細胞内取り込みやシグナリングが活発化することがわかっている。

### 【論文情報】

雑誌名 : サイエンス

論文タイトル : Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection

著者 : Daly JL, Simonetti B, Klein K, Chen KE, Williamson MK, Antón-Plágaro C, Shoemark DK, Simón-Gracia L, Bauer M, Hollandi R, Greber UF, Horvath P, Sessions RB, Helenius A, Hiscox JA, Teesalu T, Matthews DA, Davidson AD, Collins BM, Cullen PJ, Yamauchi Y.

DOI : [10.1126/science.abd3072](https://doi.org/10.1126/science.abd3072). Epub ahead of print. PMID: 33082294.